

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-233058

(43)Date of publication of application : 19.11.1985

(51)Int.Cl.

C07D211/90  
 A61K 31/455  
 C07D401/12  
 C07D405/04  
 C07D405/12  
 C07D409/12  
 // (C07D401/12  
 C07D211:00  
 C07D207:00 )  
 (C07D405/04  
 C07D211:00  
 C07D307:00 )  
 (C07D405/12  
 C07D211:00  
 C07D307:00 )  
 (C07D409/12  
 C07D211:00  
 C07D333:00 )

(21)Application number : 59-088411

(71)Applicant : FUJIREBIO INC

(22)Date of filing : 04.05.1984

(72)Inventor : KUTSUMA TERUO  
 IKAWA HIROSHI  
 SATO YOSHIAKI

## (54) 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

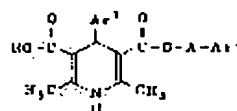
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The 1,4-dihydropyridine derivative of formula I (R is 1W6C straight-chain, branched chain or cyclic saturated or unsaturated hydrocarbon group; Ar1 and Ar2 are aryl which may be substituted with alkyl, etc.; A is 3W6C straight-chain, branched chain or cyclic unsaturated aliphatic hydrocarbon group) and its acid addition salt.

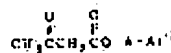
EXAMPLE: 4-(3-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester 5-cinnamyl ester.

USE: It has strong vasodilating and hypotensive activities, and is useful as a remedy for hypertension. It has extremely excellent activity, and keeps the activity for a long period. The development of the peak of the hypotensive effect is delayed, and the compound exhibits mild hypotensive activity.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting the compounds of formula II, formula III and formula IV at 50W150°C.



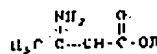
I



II



III



IV

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 60233058 A

(43)Date of publication of application: 19.11.85

(51)Int. Cl. C07D211/90

A61K 31/455

C07D401/12

C07D405/04

C07D405/12

C07D409/12

/(C07D401/12 , C07D211:00 ,  
C07D207:00 ), (C07D405/04 , C07D211:00  
, C07D307:00 ), (C07D405/12 ,  
C07D211:00 , C07D307:00 ), (C07D409/12  
, C07D211:00 , C07D333:00 )

(21)Application number: 59088411

(22)Date of filing: 04.05.84

(71)Applicant: FUJIREBIO INC

(72)Inventor: KUTSUMA TERUO  
IKAWA HIROSHI  
SATO YOSHIKI

## (54)1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: The 1,4-dihydropyridine derivative of formula I (R is 1W6C straight-chain, branched chain or cyclic saturated or unsaturated hydrocarbon group; Ar<sup>1</sup> and Ar<sup>2</sup> are aryl which may be substituted with alkyl, etc.; A is 3W6C straight-chain, branched chain or cyclic unsaturated aliphatic hydrocarbon group) and its acid addition salt.

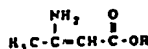
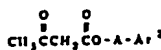
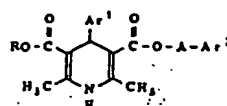
## EXAMPLE:

4-(3-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester 5-cinnamyl ester.

USE: It has strong vasodilating and hypotensive activities, and is useful as a remedy for hypertension. It has extremely excellent activity, and keeps the activity for a long period. The development of the peak of the hypotensive effect is delayed, and the compound exhibits mild hypotensive activity.

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting the compounds of formula II, formula III and formula IV at 50W150°C.

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&amp;Japio



⑤ 日本国特許庁 (J P)

⑥ 特許出願公開

⑦ 公開特許公報 (A) 昭60-233058

⑧ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑨ 公開 昭和60年(1985)11月19日

C 07 D 211/80  
A 61 K 31/455  
C 07 D 401/12  
405/04  
485/12  
489/12

ABU

7138-4C  
6664-4C  
7431-4C  
7431-4C  
7431-4C  
7431-4C

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑩ 発明の名称 1,4-ジヒドロピリジン誘導体

⑪ 特 願 昭59-88411

⑫ 出 願 昭59(1984)5月4日

⑬ 発 明 者 久 津 間 輝 雄 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レボ株式会社内

⑭ 発 明 者 伊 川 博 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レボ株式会社内

⑮ 発 明 者 佐 藤 芳 昭 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レボ株式会社内

⑯ 出 願 人 富士レボ株式会社 東京都新宿区下落合4丁目6番7号

⑰ 代 理 人 弁理士 田 中 政 浩

最終頁に続く

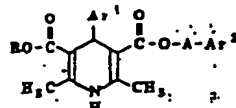
明 細 書

1. 発明の名称

1,4-ジヒドロピリジン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 式



〔式中、Rは炭素数1～6を有する直鎖、分岐又は環状の飽和または不飽和炭化水素基を表わし、該基は随時環中に1個の酸素又はイオウ原子を含んていてもよく又は、随時ヘロゲン原子、シアノ、フェニル、フェノキシ、チオフェノキシもしくはアミノ基で置換されていてもよく、Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は同一又は異なってアール基を表わし、該アール基は随時アルキル、アルコキシ、ヘロゲンシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、チオアルコキシ、スルフィニルまたはスルホニル基から選ばれる1個ないし2個の同一又は相異なる基で置

換されていてもよく、Aは炭素数3～6を有する直鎖状、分岐状または環状の不飽和脂肪族炭化水素基を表わし、該基は随時置換または無置換のブール基で置換されていてもよい。〕

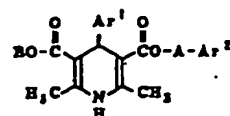
て表わされる1,4-ジヒドロピリジン誘導体及びその酸付加塩、

3. 発明の詳細な説明

〔発明の目的〕

〔産業上の利用分野〕

本発明は、すぐれた降圧作用を有する新規な1,4-ジヒドロピリジン誘導体に関するものである。さらに詳しくは、下記一般式、



〔1〕

〔式中、Rは炭素数1～6を有する直鎖、分岐又は環状の飽和または不飽和炭化水素基を表わし、該基は随時環中に1個の酸素又はイオウ原子を含んていてもよく又は、随時ヘロゲン原子、シアノ、

フェニル、フェノキシ、チオフェノキシもしくはアミノ基で置換されていてもよく、 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ は同一又は異なつてアリール基を成らし、該アリール基は随時アルキル、アルコキシ、ヘロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、チオアルコキシ、スルフィニルまたはスルホニル基から選ばれる1個ないし2個の同一又は相異なる基で置換されていてもよく、 $\Delta$ は炭素数3~6を有する直鎖状、分岐状または環状の不飽和脂肪族炭化水素基を成らし、該基は随時置換または無置換のアリール基で置換されていてもよい。) で表わされる1,4-ジヒドロピリジン誘導体に関するものである。

#### 〔従来の技術〕

従来、血圧降下作用および冠血管拡張作用を有する1,4-ジヒドロピリジン誘導体としては、4-( $\alpha$ -ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステル(米国特許第3,649,627号;以下ニフェジピンという)あるいは4-( $\alpha$ -ニトロ

フェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-メチルエステル-5-(2-(ベンジルメチルアミノ)エチル)エステル塩酸塩(特公昭33-45075;以下ニカルジピンという)などが既製品として医療に用いられている。しかし、これらはいずれも血圧降下作用の持続時間が短かいという欠点がある。たとえば、ニフェジピンより持続性の大きいニカルジピンを大に10 mg/kg投与した場合に、30~40分程度持続するにすぎないことが報告されている(Arsenio-Forsch 22巻 38ページ 1976年;同26巻 2172ページ 1982年;東邦医学会雑誌26巻 2号 48ページ 1972年)。

#### 〔発明が解決しようとする問題点〕

一般に、高血圧疾患の治療には持続性かつ緩徐な血圧降下作用を有する薬物が有効であるとされている。従つて、これらの化合物は、高血圧治療剤として優れた薬剤であるといふことはできまい。

#### 〔発明の構成〕

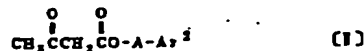
##### 〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、これらの欠点を克服すべく研究した結果、持続時間の長い血圧降下作用を有し、しかもその血圧降下作用の最大降圧が速延して強固し緩徐な降下作用を有するなど、高血圧治療薬として優れた特徴を有する一般式(I)で表わされる1,4-ジヒドロピリジン誘導体を提供すること成功した。

本発明の化合物(I)はたとえば次に示す方法により製造することができる。

#### 製造法1

##### 一般式(I)



(式中A及び $Ar^2$ は前記と同義)で表わされる化合物と一般式(II)



と(式中 $Ar^1$ は前記と同義)で表わされる化合物及び一般式

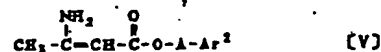


##### (式中Rは前記と同義)

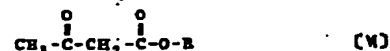
で表わされる化合物と無関係もしくは反応に不活性な溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミド中で加熱することによって、(I)を得ることができる。この際、反応温度は50℃~150℃が好ましく、反応時間は通常0.5~15時間で十分である。

#### 製造法2

##### 一般式(V)



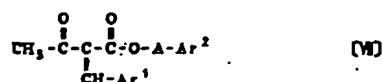
で表わされる化合物と一般式(III)で表わされる化合物及び一般式(IV)



で表わされる化合物とを製造法1と同様の反応条件下で反応させることによって、(I)の化合物を得ることができる。

製造法 3

一般式 (M)



で表わされる化合物と一般式 (N) で表わされる化合物とを製造法 1 と同様の反応条件下に反応させる方法。

製造法 4

一般式 (V) で表わされる化合物と一般式 (M)



で表わされる化合物とを製造法 1 と同様の反応条件下で反応させる方法。

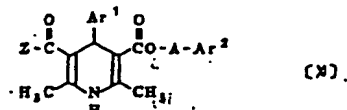
製造法 5

一般式 (I) で表わされる化合物と一般式 (M) で表わされる化合物及びアンモニアとを反応させる方法。

なりか又は脱水縮合剤例えばジシクロヘキシルカルボジイミドなどの存在下で、所望により 4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基を共存せしめ、不活性溶媒中で行なうことができる。又、Z が活性エステル残基の場合には、不活性溶媒中、所望により塩基、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、炭酸カリウムなどの存在下で行なうことができる。

製造法 8

一般式 (X)



(式中の各記号は前記と同義)

で表わされる化合物と一般式 (M)



で表わされる化合物とを製造法 9 と同様の条件下で反応させる方法。

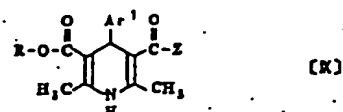
(X) の化合物は (K) の化合物と同様に公知の方

製造法 6

一般式 (M) で表わされる化合物と一般式 (V) で表わされる化合物及びアンモニアとを製造法 1 と同様の反応条件下に反応させる方法。

製造法 7

一般式 (K)



(式中、Z はヒドロキシ基又は活性エステルの残基、例えば、ハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、1-ベンゾトリアジノキシ基などを表わし、他の記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式 (X)



で表わされるアルコール類とを反応させる方法。本反応は Z がヒドロキシ基の場合、即ち、例えば塩化水素、硫酸、三フッ化ホウ素などの存在下で行

法に依り得ることができる。

このようにして得られた一般式 (I) の化合物は通常の化学操作によって単離精製することができる。

【発明の効果】

本発明の化合物は強い血管拡張作用及び血圧降下作用を有し、既知の化合物；たとえば、ニフェジピンに比べ、これらの作用が極めて優れていると同時にその効力が著しく長く、しかもその血圧降下作用の最大降圧が遅延して発現し、緩やかな降圧作用を示すなどの特徴を有し、高血圧治療上極めて有用な化合物である。

次に、本発明化合物 (I) の代表的な化合物についての薬理試験結果を示す。

【血圧降下作用】

本発明の化合物の血圧降下作用及び該作用の持続時間を無麻酔の自然発症高血圧ラットを用いて試験した。

被験化合物を 50 mg/kg の用量で腹腔内投与し、挿入したカニューラを介して十二指腸内に投与し、

ラットの尾動脈圧及び降圧効果の持続時間をヒサシ圧力計 (AP-6200, 日本光電社製) を用いて恒血的に測定し、レタグラフ (8 K, 日本電子三栄社製) で記録した。投与量は全化合物 1 mg/kg に統一した。

その結果を、表-1に示した。

血圧降下作用は、被検化合物投与の前後における平均血圧の差で、持続時間は半減期で代用し、分単位で表示した。さらに、最大降圧到達時間も併せて表記した。

表と同表には、比較のため、前記と同様に試験した、ニフェジピン及びニカルジピンの結果を併記した。

化合物 (実施例番号)	平均血圧の差 mmHg	最大降圧到達時間 分	半減期 分
1	38.4	43.7	120<
28	20	105	170<
47	20	105	120<
61	25	200	240<
66	25	50	100<
17	25	160	200<

化合物 (実施例番号)	平均血圧の差 mmHg	最大降圧到達時間 分	半減期 分
20	18	37	120
24	27	160	160<
27	82	170	240<
30	89	65	240<
33	100	22	240<
36	59	130	240<
ニフェジピン	48.3	6.0	200
ニカルジピン	35.0	10.7	46.7

表から明らかなように、ニフェジピンあるいはニカルジピンに比べて、本発明の化合物は、最大降圧到達時間に遅延が認められ、さらに降圧作用も長く持続することが認められた。

次に、本発明化合物 (1) の具体的製造法についてさらに例をあげて詳細に説明する。

(実施例)

実施例-1

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチルエステル 5-シンナイルエステル

2-(3-ニトロベンジリデン)アセト酢酸シンナイルエステル 3.51 g (10 mM) 及び 3-アミノプロトン酸メチル 1.38 g (12 mM) の混合物を 120℃ で 3 時間反応後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 3.00 g (収率 67%) を得た。

融点 101~103℃  
元素分析値  $C_{23}H_{24}N_2O_8$   
計算値 C: 66.95%, H: 5.39, N: 6.25  
実測値 C: 67.03%, H: 5.31, N: 6.20  
NMR  $\delta_{CDCl_3}$  234(s, 6H), 3.60(s, 3H), 4.69(d, 2H), 5.13(s, 1H), 5.9~6.7(m, 3H), 7.1~8.1(m, 9H)

以下の製造例の化合物は、原料及び試薬を適宜変えて、製造例-1 とほぼ同様の条件下で操作して製造した。

実施例 2

4-(4-メチルチオフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチルエステル 5-シンナイルエステル

融点 170.8℃  
元素分析値  $C_{24}H_{27}NO_8$   
計算値 C: 68.46%, H: 6.05, N: 3.12  
実測値 C: 68.51%, H: 5.94, N: 3.07  
NMR  $\delta_{CDCl_3}$  226(s, 3H), 228(s, 3H), 235(s, 3H), 3.61(s, 3H), 4.6~4.82(m, 2H), 5.00(s, 1H), 5.87~6.69(m, 2H), 6.17(s, 1H), 6.7~7.75(m, 9H)

実施例 3

4-(2-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチルエステル 5-シンナイルエステル

元素分析値  $C_{24}H_{25}N_3O_8$   
計算値 C: 72.71%, H: 5.87, N: 6.62  
実測値 C: 72.75%, H: 5.79, N: 6.48  
NMR  $\delta_{CDCl_3}$  232(s, 6H), 3.61(s, 3H), 4.55~4.86(m, 2H), 5.35(s, 1H), 5.69~6.63(m, 2H), 6.74(s, 1H), 6.94~7.62(m, 9H)

## 実施例4

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-  
1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(4-フェニル-3-ブ  
タニル)エステル

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_4$

計算値例 C: 67.52, H: 5.67, N: 6.06

実測値例 C: 67.58, H: 5.74, N: 6.04

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.30(s, 6H), 2.58(s, 2H), 3.55(s, 3H),  
4.15(t, 2H), 5.10(s, 1H),  
6.0~6.6(m, 2H), 6.59(s, 1H),  
7.0~8.1(m, 10H)

## 実施例5

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-  
1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(3-フェニル-2-ブ  
タニル)エステル

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_4$

計算値例 C: 67.52, H: 5.67, N: 6.06

実測値例 C: 67.59, H: 5.63, N: 6.01

融点 157~159.5℃

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_4$

計算値例 C: 62.01, H: 5.06, N: 6.39

実測値例 C: 63.05, H: 5.01, N: 6.36

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.34(s, 6H), 3.62(s, 3H), 4.64(d, 2H),  
5.12(s, 1H), 5.20(m, 5H),  
7.1~8.1(m, 5H)

## 実施例6

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-  
1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1-イソプロピル-3-  
フェニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{28}H_{30}N_2O_4$

計算値例 C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71

実測値例 C: 68.58, H: 6.13, N: 5.69

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  0.80(d, 6H), 2.00(m, 1H), 2.29(s, 6H),  
3.64(s, 3H), 5.16(s, 1H), 5.18(m, 1H),  
5.9~6.8(m, 3H), 7.0~8.2(m, 9H)

## 実施例9

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.00(s, 3H), 2.31(s, 6H), 3.53(s, 3H),  
4.62(d, 2H), 5.04(s, 1H), 5.03(t, 1H),  
6.25(b, 1H), 7.1~8.1(m, 9H)

## 実施例6

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-  
1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1-1-ブタニル-3-  
フェニル-2-プロペニル)エステル

融点 166.5~168℃

元素分析値  $C_{28}H_{30}N_2O_4$

計算値例 C: 69.08, H: 6.39, N: 5.85

実測値例 C: 69.08, H: 6.43, N: 5.81

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.00(s, 9H), 2.34(s, 6H), 3.62(s, 3H),  
5.10(m, 1H), 5.18(s, 1H),  
5.9~6.6(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

## 実施例7

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-  
1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(3-(2-フリール)-  
2-プロペニル)エステル

1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(3,3-ジフェニル-2-  
プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{31}H_{28}N_2O_4$

計算値例 C: 70.97, H: 5.38, N: 5.34

実測値例 C: 71.04, H: 5.32, N: 5.28

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.30(s, 6H), 3.61(s, 3H), 4.67(d, 2H),  
5.10(s, 1H), 5.90(d, 1H),  
6.9~8.05(m, 14H), 6.18(b, 1H)

## 実施例10

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-  
1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1-プロピル-3-フ  
ェニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{28}H_{30}N_2O_4$

計算値例 C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71

実測値例 C: 68.60, H: 6.12, N: 5.68

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  0.7~2.0(m, 7H), 2.26(s, 6H),  
3.60(s, 3H), 5.10(s, 1H), 5.25(m, 1H),  
5.9~6.8(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)



実施例 1 1

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(4-α-ナフチル-3-  
-ブタニル)エステル

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_8$

計算値例 C: 61.53, H: 5.16, N: 5.98

実測値例 C: 61.57, H: 5.13, N: 5.79

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.33(s, 6H), 2.52(t, 2H), 3.58(s, 3H),  
4.16(t, 2H), 5.11(s, 1H),  
5.5~8.1(m, 8H)

実施例 1 2

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(4-β-ナフチル-3-  
-ブタニル)エステル

融点 15.14~15.30℃

元素分析値  $C_{24}H_{22}N_2O_8$

計算値例 C: 70.30, H: 5.51, N: 5.47

実測値例 C: 70.34, H: 5.47, N: 5.42

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_2O_8$   
計算値例 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.88  
実測値例 C: 68.10, H: 5.86, N: 5.85  
NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.10(d, 3H), 1.25(d, 3H), 2.32(s, 6H),  
4.70(d, 2H), 4.92(m, 1H), 5.10(s, 1H),  
5.9~6.8(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

実施例 1 3

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-シナミルエステル

融点 139.5~140.5℃

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_8$

計算値例 C: 61.52, H: 5.67, N: 6.06

実測値例 C: 61.57, H: 5.71, N: 6.18

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.20(t, 3H), 2.22(s, 6H), 4.08(q, 2H),  
4.68(d, 2H), 5.18(s, 1H),  
5.9~6.8(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

実施例 1 4

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.30(s, 6H), 2.4~2.6(m, 2H),  
3.52(d, 3H), 4.0~4.35(m, 2H),  
5.10(s, 1H), 5.7~8.15(m, 14H)

実施例 1 3

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-(2-メトキシエチル)エステル5-シナ  
ミルエステル

融点 115.5~116.5℃

元素分析値  $C_{27}H_{28}N_2O_7$

計算値例 C: 68.84, H: 5.73, N: 5.69

実測値例 C: 68.88, H: 5.70, N: 5.66

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.34(s, 6H), 3.25(s, 3H), 3.50(t, 2H),  
4.15(t, 2H), 4.68(d, 2H), 5.15(s, 1H),  
5.9~6.9(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

実施例 1 4

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-イソプロピルエステル5-シナミル  
エステル

3-メチルエステル5-(5-フェニル-2,4-  
-メチジエニル)エステル

融点 145℃

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_2O_8$

計算値例 C: 68.34, H: 5.52, N: 5.90

実測値例 C: 68.45, H: 5.37, N: 5.77

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.34(s, 6H), 3.60(s, 3H), 4.62(d, 2H),  
5.10(s, 1H), 5.8~6.8(m, 5H),  
7.1~8.1(m, 9H)

実施例 1 7

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(4-(4-シアノフェ  
ニル)-3-ブタニル)エステル

融点 162.5~164.8℃

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_4O_8$

計算値例 C: 66.52, H: 5.17, N: 8.62

実測値例 C: 66.60, H: 5.19, N: 8.59

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.35(s, 6H), 2.58(t, 2H), 3.58(s, 3H),  
4.20(t, 2H), 5.08(s, 1H)

6.15~6.40(m, 3H), 7.2~8.1(m, 8H)

## 実施例 18

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-[4-(4-メトキシフェ  
ニル)-3-ブタニル]エステル

融点 137~140.5℃

元素分析値  $C_{28}H_{27}N_3O_7$ 

計算値例 C: 66.79, H: 5.41, N: 5.56

実測値例 C: 66.81, H: 5.37, N: 5.49

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.30(s, 6H), 2.58(m, 2H), 3.56(s, 3H)  
3.76(s, 3H), 4.14(m, 2H), 5.08(s, 1H)  
5.2~5.9(m, 3H), 7.1~8.1(m, 8H)

## 実施例 19

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-[4-(N-メチル-  
2-ピロリル)-3-ブタニル]エステル

元素分析値  $C_{28}H_{27}N_3O_4$ 

計算値例 C: 64.51, H: 5.85, N: 9.03

融点 111~112.5℃

元素分析値  $C_{28}H_{25}N_3O_8$ 

計算値例 C: 61.53, H: 4.97, N: 8.28

実測値例 C: 61.59, H: 4.99, N: 8.16

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.32(s, 6H), 2.65(m, 2H), 3.60(s, 3H),  
4.15(m, 2H), 5.04(s, 1H),  
5.5~6.6(m, 3H), 7.1~8.2(m, 8H)

## 実施例 22

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(2-メチル-3-フェ  
ニル-2-プロペニル)エステル

融点 125~126℃

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_6$ 

計算値例 C: 67.82, H: 5.67, N: 6.06

実測値例 C: 67.85, H: 5.64, N: 6.02

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.78(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.36(s, 3H)  
3.60(s, 3H), 4.59(s, 2H), 5.14(s, 1H)  
6.84(s, 1H), 6.40(s, 1H),  
7.0~8.1(m, 9H)

実測値例 C: 64.58, H: 5.80, N: 8.97

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.30(s, 6H), 2.60(m, 2H), 3.53(s, 3H)  
3.60(s, 3H), 4.15(s, 2H), 5.06(s, 1H)  
5.1~6.6(m, 6H), 7.1~8.1(m, 4H)

## 実施例 20

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-[4-(p-メチルフェ  
ニル)-3-ブタニル]エステル

元素分析値  $C_{27}H_{28}N_2O_4$ 

計算値例 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.88

実測値例 C: 68.11, H: 5.83, N: 5.82

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.30(s, 6H), 2.62(s, 2H), 3.53(s, 3H)  
4.13(s, 2H), 5.07(s, 1H),  
6.0~8.1(m, 11H)

## 実施例 21

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-[4-(p-ニトロフェ  
ニル)-3-ブタニル]エステル

## 実施例 23

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1,1-ジメチル-2-  
フェニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{27}H_{26}N_2O_6$ 

計算値例 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.88

実測値例 C: 68.10, H: 5.88, N: 5.83

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.60(s, 6H), 2.30(s, 6H), 3.81(s, 3H)  
5.06(s, 1H), 5.98(s, 1H), 6.30(s, 2H)  
7.1~8.2(m, 9H)

## 実施例 24

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-[4-(p-メチルフェ  
ニル)-3-ブタニル]エステル

融点 64.4℃

元素分析値  $C_{27}H_{28}N_2O_6$ 

計算値例 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.88

実測値例 C: 68.07, H: 5.89, N: 5.88

NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2.80(s, 6H), 2.43(s, 3H), 2.67(t, 2H)  
3.69(t, 2H), 4.17(t, 2H), 5.0(s, 1H)  
6.0~6.15(m, 11H)

## 実施例 25

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1-エチル-3-フェ  
ニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$   
計算値例 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.58  
実測値例 C: 68.09, H: 5.90, N: 5.55  
NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  1.03(m, 3H), 1.70(q, 2H), 2.30(d, 6H)  
2.69(s, 3H), 3.09(s, 1H), 5.20(t, 1H)  
5.8~6.6(m, 3H), 7.0~8.1(m, 9H)

## 実施例 26

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(4-(3-チエニル)  
-3-ブタニル)エステル

融点 125.1~127.7°C

3-メチルエステル5-(4-(2-ピリジル)  
-3-ブタニル)エステル

元素分析値  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$   
計算値例 C: 64.79, H: 5.44, N: 9.07  
実測値例 C: 64.65, H: 5.39, N: 9.06  
NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2.31(s, 6H), 2.60(t, 2H), 3.57(s, 3H)  
4.20(t, 2H), 5.04(s, 1H)  
6.4~8.6(m, 9H)

## 実施例 29

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-[3-(2-ナフチル)  
-2-プロペニル]エステル

融点 150.4~153°C

元素分析値  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$   
計算値例 C: 69.87, H: 5.26, N: 5.62  
実測値例 C: 69.89, H: 5.22, N: 5.57  
NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2.30(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.60(s, 3H)  
4.74(d, 2H), 5.15(s, 1H)  
6.0~6.55(m, 3H), 7.1~8.2(m, 11H)

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

計算値例 C: 61.53, H: 5.16, N: 5.96

実測値例 C: 61.55, H: 5.13, N: 5.89

NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2.30(s, 6H), 2.4~2.6(m, 2H),  
3.57(d, 3H), 4.12(t, 2H), 5.07(s, 1H)  
5.2~6.1(m, 10H)

## 実施例 27

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1,3-ジフェニル-2  
-プロペニル)エステル

融点 143~145.5°C

元素分析値  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$   
計算値例 C: 70.97, H: 5.38, N: 5.34  
実測値例 C: 70.93, H: 5.49, N: 5.32  
NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  2.26(s, 6H), 3.60(s, 3H), 5.16(s, 1H)  
6.2~6.5(m, 4H), 7.0~8.2(m, 14H)

## 実施例 28

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸

## 実施例 30

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1-メチル-3-フェ  
ニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$   
計算値例 C: 67.52, H: 5.67, N: 6.06  
実測値例 C: 67.71, H: 5.66, N: 6.01  
NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  1.35(m, 3H), 2.30(s, 6H), 3.60(s, 3H)  
5.12(s, 1H), 5.45(m, 1H)  
6.0~6.3(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

## 実施例 31

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-エチルエステル5-(1-メチル-3-フェ  
ニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$   
計算値例 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.58  
実測値例 C: 68.11, H: 5.88, N: 5.58  
NMR  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  1.25(d, 3H), 1.26(q, 3H), 2.30(s, 6H)

4.05(q, 2H), 5.06(s, 1H), 5.37(q, 1H)  
5.9~6.7(m, 3H), 7.0~8.15(m, 9H)

## 実施例 32

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-イソプロピルエステル5-(1-メチル-3-  
-フェニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{28}H_{30}N_2O_4$

計算値例 C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71

実測値例 C: 68.60, H: 6.14, N: 5

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.10(d, 3H), 1.25(d, 6H), 2.32(s, 6H)  
4.7~5.2(m, 1H), 5.10(s, 1H)  
5.40(q, 1H), 5.9~6.7(m, 3H),  
7.1~8.2(m, 9H)

## 実施例 33

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1-メチル-3-プロ  
-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{24}H_{26}N_2O_4$

1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3  
-メチルエステル5-(2,3-ジフェニル-2-  
プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{31}H_{32}N_2O_4$

計算値例 C: 70.98, H: 5.38, N: 5.34

実測値例 C: 71.03, H: 5.37, N: 5.30

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.23(s, 3H), 2.29(s, 3H), 3.00(s, 3H)  
4.69(s, 2H), 5.02(s, 1H), 6.30(s, 1H)  
6.50(s, 1H), 6.7~8.05(m, 15H)

## 実施例 36

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-メチルエステル5-(1-メチル-3-チエ  
ニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_2O_4$

計算値例 C: 61.53, H: 5.16, N: 5.98

実測値例 C: 61.55, H: 5.08, N: 5.79

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.37(d, 3H), 2.33(s, 6H), 3.62(s, 3H)  
5.11(s, 1H), 5.23~5.76(m, 1H),  
6.48(s, 1H), 6.78~8.18(m, 9H)

計算値例 C: 68.71, H: 5.35, N: 6.19

実測値例 C: 68.07, H: 5.24, N: 6.11

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.33(d, 3H), 2.33(s, 6H), 3.62(s, 3H)  
5.11(s, 1H), 5.23~5.73(m, 1H),  
5.73~6.60(m, 5H), 7.22~8.23(m, 9H)

## 実施例 34

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル  
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸  
3-(2-メトキシエチル)エステル5-(1-  
メチル-3-フェニル-2-プロペニル)エス  
テル

元素分析値  $C_{28}H_{30}N_2O_7$

計算値例 C: 66.39, H: 5.97, N: 5.53

実測値例 C: 66.44, H: 5.92, N: 5.47

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  1.38(m, 3H), 2.30(s, 6H), 3.29(d, 3H)  
3.48(t, 2H), 4.15(t, 2H), 5.10(s, 1H)  
5.50(q, 1H), 5.9~6.7(m, 3H),  
7.05~8.15(m, 9H)

## 実施例 35

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-

## 実施例 37

4-(2-フリール)-2,6-ジメチル-1,4-  
-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-  
メチルエステル5-シンナミルエステル

元素分析値  $C_{28}H_{28}NO_4$

計算値例 C: 70.21, H: 5.89, N: 3.56

実測値例 C: 70.27, H: 5.84, N: 3.50

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.28(s, 6H), 3.55(s, 3H), 4.75(d, 2H)  
5.23(s, 1H), 5.86~6.60(m, 6H),  
7.1~7.4(m, 6H)

## 実施例 38

4-(2-ナフチル)-2,6-ジメチル-1,4-  
-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-  
メチルエステル5-シンナミルエステル

元素分析値  $C_{30}H_{28}NO_4$

計算値例 C: 76.80, H: 6.00, N: 3.09

実測値例 C: 76.84, H: 5.92, N: 3.05

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.22(s, 3H), 2.25(s, 3H), 3.56(s, 3H)  
4.65(d, 2H), 5.20(s, 1H),  
6.06~6.53(m, 3H), 7.1~7.7(m, 12H)

実施例 39

4 - ( 3 - ニトロフェニル ) - 2,6 - ジメチル  
- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸  
3 - メチルエステル 5 - ( 4,4 - ジフェニル - 3  
- プテニル ) エステル

元素分析値  $C_{22}H_{19}N_3O_4$

計算値例 C: 71.36, H: 5.61, N: 5.20

実測値例 C: 71.42, H: 5.53, N: 5.12

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.31(s, 6H), 2.48(m, 2H), 2.59(s, 3H),  
4.10(t, 2H), 5.10(s, 1H), 5.83(t, 1H),  
6.18(s, 1H), 7.03~8.10(m, 14H)

4.54~4.76(m, 2H), 5.28(s, 1H)

6.14(s, 1H), 6.06~7.76(m, 11H)

特許出願人 富士レボロ株式会社

代理人 弁護士 吉井 一 男

実施例 40

4 - ( 2 - フルオロフェニル ) - 2,6 - ジメチ  
ル - 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン  
酸 3 - メチルエステル 5 - シンナミルエステル

融点 89.5℃

元素分析値  $C_{25}H_{24}FNO_4$

計算値例 C: 71.25, H: 5.74, N: 3.32

実測値例 C: 71.29, H: 5.70, N: 3.28

NMR  $\delta_{CDCl_3}$  2.26(s, 6H), 3.56(s, 3H),

第1頁の続き

@Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

/(C 07 D 401/12	7431-4C
211:00	7138-4C
207:00)	7242-4C
(C 07 D 405/04	7431-4C
211:00	7138-4C
307:00)	6640-4C
(C 07 D 405/12	7431-4C
211:00	7138-4C
307:00)	6640-4C
(C 07 D 409/12	7431-4C
211:00	7138-4C
333:00)	8214-4C

手続補正書(自発)

昭和58年5月24日

特許庁長官 志賀 学 殿

## 1 事件の表示

特願昭59-88411号

## 2 発明の名称

1,4-ジヒドロピリジン誘導体

## 3 補正をする者

事件との関係 特許出人

名称 富士レビオ株式会社

## 4 代理人

居所 〒104 東京都中央区入丁三丁目21番3-607号

電話 (03) 555-0022

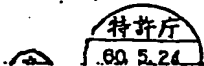
氏名 弁護士(8510) 田 中 政 浩



## 5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄及び

特許請求の範囲の欄



## 6 補正の内容

(1) 明細書の記載を以下の通りに補正する。

補正箇所	誤	正
2頁 最下行	「シブノ、」	削除
3頁 19行	「3,649,827」	「3,644,627」
4頁 4行	「昭33-」	「昭55-」
11頁 6行	「表-1」	「下表」
13頁 15行	「製造例-1」	「実施例1」
29頁 12行	「ナフタル」	「ナフタル」

(2) 明細書第11頁表の「化合物(実施例番号)」

の欄に記載された数字を以下の通りに補正する。

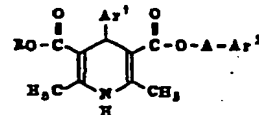
誤	正
「1」	「1」
28	4
47	7
61	11
66	12
17」	17」

(3) 特許請求の範囲を別紙の通りに補正する。

特許請求の範囲

以上

1 式



〔式中、Rは炭素数1～6を有する直鎖、分枝又は環状の飽和または不飽和炭化水素基を表わし、該基は随時鎖中に1個の酸素又はイオウ原子を含んでもよく又は、随時ヘロゲン原子、フェニル、フェノキシ、チオフェノキシもしくはアミノ基で置換されていてもよく、Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は同一又は異なってアリール基を表わし、該アリール基は随時アルキル、アルコキシ、ヘロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、チオアルコキシ、スルフィニルまたはスルホニル基から選ばれる〕  
 個ないし2個の同一又は相異なる基で置換されていてもよく、Aは炭素数3～6を有する直鎖状、分枝状または環状の不飽和脂肪族炭化水素基を表わし、該基は随時置換または無置換のアリール基

て置換されていてもよい。]

て表わされる 1,4 - ジヒドロピリジンの誘導体及び  
その置換加塩

昭 63. 12. 1 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 59 年特許願第 88411 号 (特開 昭 60-233033 号; 昭和 60 年 11 月 19 日 発行 公開特許公報 60-23311 号掲載) については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 (1)

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
C07D211/90	ABU	6761-4C
A81K 31/455		7375-4C
C07D401/12		6761-4C
405/04		6761-4C
405/12		6761-4C
409/12		6529-4C
/( C07D401/12		
211:00		6761-4C
207:00 )		7242-4C
( C07D405/04		
211:00		6761-4C
307:00 )		7252-4C
( C07D405/12		
211:00		6761-4C
307:00 )		7252-4C
( C07D409/12		
211:00		6761-4C
		(抜きあり)

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
C17D133:08 )		7822-4C

手続補正書 (自発)

昭和 63 年 7 月 8 日

特許庁長官 吉田文毅殿

1 事件の表示

特願 昭 59-88411 号

2 発明の名称

1,4-ジヒドロピリジン誘導体

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 富士レボ株式会社

4 代理人

居所 〒104 東京都中央区八丁堀三丁目21番3-607号

電話 (03) 555-0022

氏名 弁護士 (8510) 田中 政博

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6 補正の内容

(1) 明細書の記載を下記の通りに補正する。

補正箇所	誤	正
12頁下から7行	「の具体的製造力」	削除
12頁下から4行 ~13頁13行	全文	削除
13頁14行	「製造例」	「実施例」
・頁15行	「実施例1」	「後記する参考例」
・頁17行	「例2」	「例1」
14頁1行	「170.8」	「164.2~170.8」
・頁4行と5行の間に加入		「18 (cm <sup>2</sup> )」 p. 2330. p. 23 1680
・頁8行	「7.78」	「7.8」
・頁9行	「例3」	「例2」
・頁12行と13行の間に加入		「端点 他伏」
・頁13行	「H..」	「H..」
・頁14行	全文	「計算値 (%) C: 72.88, H: 5.65, N: 6.54」
・頁15行と16行の間に加入		「18 (cm <sup>2</sup> )」 p. 2330. p. 23 1700
・頁18行	「5.89~6.63」	「5.9~6.3」

63. 7. 8

(93)



補正箇所	誤	正
15頁	全文	削除
16頁1～3行	「	「
・頁4行	「例6」	「例3」
・頁9行	「160.5」	「160.5」
・頁12行と13行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3340, p CO 1700, 1670, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁16行	「例7」	「例4」
17頁4行と5行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3320, p CO 1705, 1655, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁8行	「例8」	「例5」
・頁12行と13行の間に加入		「融点 抽収」
・頁15行と16行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3320, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁16行	「0.80-2.25」	「1.00(4.80), 2.36(a, 60)」
・頁19行	「例9」	「例6」
18頁3行と4行の間に加入		「融点 抽収」
・頁6行と7行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1705, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁9行	「(Obs. 10)」	「(a, 10)」
・頁10行	「例10」	「例7」

補正箇所	誤	正
18頁14行と15行の間に加入		「融点 抽収」
・頁17行と18行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁18行	「2.25」	「2.32」
19頁1行	「例11」	「例8」
・頁5行と6行の間に加入		「融点 抽収」
・頁8行と9行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁12行	「例12」	「例9」
20頁1行加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3370, p CO 1700, 1660, p H <sub>0</sub> 1535, 1355」
・頁4行	「例13」	「例10」
・頁12行と13行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3380, p CO 1710, 1680, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁16行～22頁9行	全文	削除
22頁10行	「例17」	「例11」
22頁15行	「163.3」	「161.3」
22頁18行と19行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
23頁2行～13行	全文	削除
・頁14行	「例19」	「例12」

補正箇所	誤	正
23頁18行と19行の間に加入		「融点 抽収」
24頁1行と2行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁5行	「例20」	「例13」
・頁9行と10行の間に加入		「融点 抽収」
・頁12行と13行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁16行目	「例21」	「例14」
25頁4行と6行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3340, p CO 1690, 1650, p H <sub>0</sub> 1525, 1350」
・頁8行～28行	全文	削除
26頁1行	「例23」	「例15」
・頁5行と6行の間に加入		「融点 抽収」
・頁8行と9行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁10行	「398」	「5.98」
・頁12行～27頁3行	全文	削除
27頁4行	「例25」	「例16」
・頁8行と9行の間に加入		「融点 抽収」
・頁11行と12行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」

補正箇所	誤	正
27頁15行	「例26」	「例17」
・頁20行	「125.1」	「122.1」
28頁3行と4行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3340, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁7行	「例27」	「例18」
28頁15行と16行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1695, p H <sub>0</sub> 1525, 1350」
・頁18行	「例28」	「例19」
29頁2行と3行の間に加入		「融点 抽収」
・頁5行と6行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1700, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
・頁9行	「例29」	「例20」
・頁14行	「150.4-153.7」	「149.4-154.3℃」
・頁17行	「69.80」	「69.90」
・頁17行と18行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1700, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」
30頁1行	「例30」	「例21」
・頁5行と6行の間に加入		「融点 抽収」
・頁8行と9行の間に加入		「18 (ca <sup>++</sup> ) p H 3330, p CO 1690, p H <sub>0</sub> 1530, 1350」

補正箇所	誤	正
30頁12行	「例31」	「例32」
・頁16行と17行の間に加入		「融点 抽状」
・頁19行と20行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, $\nu$ PO, 1530, 1350
31頁3行	「例32」	「例23」
・頁7行と8行の間に加入		「融点 抽状」
・頁10行と11行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, $\nu$ PO, 1530, 1350
・頁15行	「例33」	「例24」
・頁19行と20行の間に加入		「融点 抽状」
32頁2行と3行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, $\nu$ PO, 1530, 1350
・頁6行	「例34」	「例25」
・頁11行と12行の間に加入		「融点 抽状」
・頁14行と15行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, $\nu$ PO, 1530, 1350
・頁15行	「1.35(a, 31)」	「1.30(a, 31)」
・頁19行	「例35」	「例26」
33頁3行と4行の間に加入		「融点 抽状」
・頁6行と7行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, $\nu$ PO, 1530, 1350

補正箇所	誤	正
33頁10行	「例36」	「例27」
・頁14行と15行の間に加入		「融点 抽状」
・頁17行と18行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, $\nu$ PO, 1525, 1345
34頁1行	「例37」	「例28」
・頁4行と5行の間に加入		「融点 抽状」
・頁7行と8行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3340, $\nu$ CO 1690
・頁11行	「例38」	「例29」
・頁14行と15行の間に加入		「融点 抽状」
・頁17行	(誤) C: 76.84, H: 5.92, N: 3.05	(正) C: 76.92, H: 5.88, N: 3.01
・頁17行と18行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690
・頁18行	全文	$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, 3.54(a, 31)
・頁20行	全文	6.0~6.6(m, 3H), 7.0~7.8(m, 12H)
35頁1行	「例39」	「例30」
・頁5行と6行の間に加入		「融点 抽状」
35頁8行と9行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3330, $\nu$ CO 1690, $\nu$ PO, 1530, 1350

補正箇所	誤	正
・頁12行	「例40」	「例31」
・頁19行と20行の間に加入		$^{18}(Ca^{+})$ $\nu$ IR 3340, $\nu$ CO 1695
・頁20行	「2.25」	「2.62」

明細書第11頁表を以下の通りに補正する。

化合物 (実施例番号)	平均血圧の値 $\Delta$ mmHg	最大降圧測定時間 分	平均値 分
4	20	105	120<
8	25	200	240<
9	25	50	100<
11	25	180	200<

明細書第12頁表を下記の通りに補正する。

補正箇所	誤	正
12頁3行 実施例番号	20	13
・4行	全文	例31
・5行 実施例番号	27	18
・6	30	21
・7	33	24
・8	36	27

(C) 明細書第36頁第2行の下に下記の記載を加入する。

#### 参考例

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-メチルエステル5-シナミルエステルの合成  
2-(3-ニトロベンジリデン)アセト酢酸シナミルエステル3.15g (10mM)及び3-アミノクロトン酸メチル1.38g (12mM)の混合物を120℃で3時間反応後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物3.00g (収率67%)を得た。

融点	101~102℃
元素分析値	C: 66.95, H: 5.39, N: 6.25
計算値	C: 66.95, H: 5.39, N: 6.25
実測値	C: 67.03, H: 5.31, N: 6.20
NMR $\delta$ CDCl <sub>3</sub>	2.34(s, 6H), 3.60(s, 3H), 4.69(d, 2H), 5.13(s, 1H), 5.9~6.7(m, 3H), 7.1~8.1(m, 9H)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**